

Subgradação do carcinoma da próstata localizado: limitações da biópsia prostática

Undergrading of localized prostate cancer: limitations of prostate biopsy

Autores

Ricardo Patrão¹, Pedro Nunes², Carlos Bastos³,
António Roseiro⁴, Alfredo Mota⁵, Maria Fernanda Xavier da Cunha⁶

Instituição

¹Interno de Urologia, Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra;

²Assistente Estagiário de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente Hospitalar de Urologia, Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra;

³Chefe de Serviço de Urologia, Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra;

⁴Assistente Hospitalar Graduado de Urologia, Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra;

⁵Director do Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra; Professor de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

⁶Directora do Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Correspondência

Ricardo Filipe Branquinho Patrão
Quinta da Portela, Condomínio Zen, Lote 22.8, Apartamento 812; 3030-506 Coimbra.
E-mail: ricardofbptrao@hotmail.com

Data de Submissão: 4 de Junho de 2010 | Data de Aceitação: 7 de Outubro de 2010

Resumo

Introdução: O carcinoma da próstata é a neoplasia sólida mais frequente no sexo masculino na Europa. Um estadiamento completo é essencial para escolher a forma de tratamento mais adequada a cada doente, sendo as informações obtidas com a biópsia prostática, essenciais neste processo.

Objectivos: Comparar o *score* de *Gleason* na biópsia e na peça de prostatectomia radical numa série contemporânea de doentes.

Material e Métodos: Foi efectuado um estudo retrospectivo, baseado em revisão de ficheiros clínicos, de 130 doentes com carcinoma da próstata clinicamente localizado, submetidos a biópsia prostática e prostatectomia radical no nosso Serviço, entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2007. A idade média dos doentes foi de $61,58 \pm 6,21$ anos (intervalo 48-75). Foram efectuadas biópsias prostáticas transrectais, ecoguiadas, com colheita de oito a 30 fragmentos (média de $11,39 \pm 2,90$). O tempo médio entre a biópsia e a cirurgia foi de $173,79 \pm 11$ dias (intervalo 14-963).

Resultados: O *score* de *Gleason* da biópsia e da peça operatória foi o mesmo em 58,5% dos doentes. Encontrámos um *score* mais elevado na biópsia do que na peça de prostatectomia em 6,9%. O *score* de *Gleason* da peça operatória foi mais elevado do que o da biópsia em 34,6% dos casos (subgradação na biópsia).

Separando os doentes em três grupos, com *score* da biópsia=5 ($n=27$), 6 ($n=77$) e >6 ($n=26$), verificou-se que a maior diferença se encontra no primeiro grupo (*score*=5), com subgradação na biópsia em 55,6% dos doentes. No terceiro grupo (>6), não existe diferença no *score* em 96,2% dos doentes. Relativamente ao número de fragmentos da biópsia, não se verificou diferença relevante na concordância de *scores*. Encontrámos neoplasias bilaterais em 44,2% das biópsias e em 84,5% das peças cirúrgicas.

Conclusões: A biópsia prostática, independentemente do número de fragmentos colhidos, tem uma capacidade limitada na predição do grau de *Gleason* e da lateralidade do tumor na peça de prostatectomia radical. Este fenómeno deve ser tido em conta na escolha da modalidade e agressividade da terapêutica com intuito curativo do carcinoma da próstata.

Palavras-chave: Próstata, cancro, biópsia, estadiamento, grau de *Gleason*.

Abstract

Introduction: Prostate cancer is the most common solid tumor in European males. Complete staging is essential to choose the most appropriate treatment for each patient. The information obtained from prostate biopsy is essential in this process.

Objectives: To compare the Gleason score results of biopsy and radical prostatectomy specimens on a contemporary set of patients.

Materials and Methods: Retrospective study, based on clinical files review of 130 patients with localized prostate cancer, submitted to prostate biopsy and radical retropubic prostatectomy in our department, between 01-JAN-2006 and 31-DEC-2007. Mean age was 61.58 ± 6.21 years (range 48-75). Ultrasound guided transrectal prostate biopsies were performed sampling 8 to 30 fragments, with an average of 11.39 ± 2.90 . Mean time between biopsy and prostatectomy was 173.79 ± 11 days (range 14-963).

Results: We found no difference between the biopsy and the prostatectomy Gleason scores in 58.5% of patients. Gleason score on the biopsy was higher than on the prostatectomy specimen in 6.9%. The prostatectomy Gleason score was higher in 34.6% (undergrading biopsy).

Separating the patients on three different groups, with biopsy Gleason score of 5 ($n=27$), 6 ($n=77$) and >6 ($n=26$), we found that the highest score difference was on the first group (<6), with undergrading biopsy on 55.6%. On the third group (>6), we found no score difference in 96.2% of patients. Concerning the number of fragments of biopsy, there was no relevant difference in predicting prostatectomy Gleason score.

The cancer was bilateral on 44.2% of patients' biopsy and 84.5% surgical specimens.

Conclusions: In our experience, the accuracy of biopsy on predicting the surgical specimen Gleason score is no more than 60%, even worse if the Gleason score is <6 . No difference was found related to the number of cores. The number of bilateral cancers on prostatectomy specimens was much higher than on biopsies.

Key-words: Prostate, cancer, staging, biopsy, Gleason score.

Introdução

O carcinoma da próstata é a neoplasia sólida mais frequente¹ e a segunda causa de morte por cancro, no sexo masculino, na Europa².

A implementação de estratégias de diagnóstico precoce, particularmente a utilização, em larga escala, do doseamento do PSA sérico associada ao desenvolvimento de terapêuticas curativas, quando aplicadas nos estádios precoces da doença, conduziram a uma redução significativa da taxa de mortalidade por cancro da próstata^{3,4,5}. No entanto, a prostatectomia radical^{6,7,8}, a radioterapia externa^{9,10,11} e a

braquiterapia^{13,14} não são inócuas, estando associadas a morbilidade significativa. Outras alternativas terapêuticas, como a crioterapia e HIFU, têm sido propostas neste estágio da doença e muito se tem escrito, recentemente, sobre a terapêutica focal do carcinoma da próstata^{15,16,18}. A acuidade da biópsia prostática assume especial relevância neste cenário de terapêutica poupadora de órgão¹⁷.

As informações obtidas através da biópsia prostática são elementos muito importantes na escolha do tratamento mais adequado a cada doente, sendo, muitas vezes, decisivas¹².

Material e Métodos

No sentido de avaliar a validade dos dados da biópsia, realizámos um estudo retrospectivo, baseado na revisão de ficheiros clínicos de 130 doentes submetidos a primeira biópsia prostática e prostatectomia radical nos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2007. Comparámos os resultados obtidos da análise dos fragmentos de biópsia, com as informações do exame anatomopatológico da peça operatória destes doentes.

A idade média dos doentes estudados foi de $61,58 \pm 6,21$ anos (intervalo 48-75). Foram efectuadas biópsias prostáticas transrectais, eco guiadas, com colheita de 8 a 30 fragmentos (média de $11,39 \pm 2,90$). De modo geral, foi utilizado o nomograma da Vienna para determinação do número de fragmentos a obter. O doente de quem se obtiveram 30 fragmentos foi submetido a três biópsias anteriores, negativas, sendo estas realizadas sob anestesia geral. O tempo médio entre a biópsia e a cirurgia foi de $173,79 \pm 11$ dias (intervalo 14-963).

A análise estatística foi realizada com SPSS 15.0. Compararam-se os grupos e analisaram-se as diferenças nas variáveis qualitativas, recorrendo-se ao teste do qui-quadrado, considerando-se significativas as diferenças com valores de $p < 0,05$.

Resultados

Analisando a amostra de uma forma global, encontrou-se concordância no score de Gleason em 58,5% dos doentes. O score foi superior na peça operatória relativamente à biópsia prostática (subgradação da biópsia) em 34,6% dos casos, com uma diferença de 2 valores em 5,4%. O oposto (score da biópsia superior ao da peça) verificou-se em 6,9%.

Dif. Score	Número	Percentagem
-1	720	28
0	76	58,5
1	38	29,2
2	7	5,4

Tabela 1) Diferença de score na amostra (score PR-score BX)

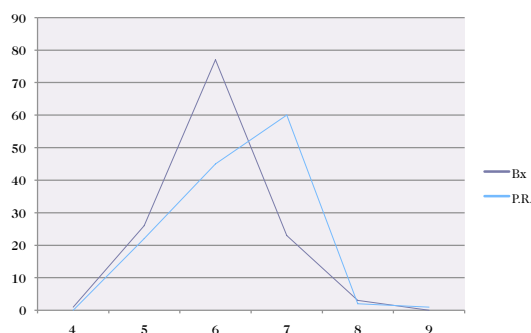


Figura 1) Representação gráfica do número de doentes em função do score

Analisando o gráfico, apercebemo-nos de um deslocamento para a direita da curva de distribuição dos doentes por score, quando se comparam os dados da prostatectomia radical com os da biópsia, de acordo com a tendência da subgradação da biópsia demonstrada pelos valores da tabela acima.

Procurando uma análise mais aprofundada, dividiu-se a amostra em três grupos, consoante o score da biópsia foi inferior, igual ou superior a 6.

Com um score da biópsia inferior a 6 (score 5), o que ocorreu em 27 doentes, encontrou-se subgradação em 55,6% dos casos, com diferença de 2 valores no score em 25,9%.

Dif. Score	Número	Percentagem
0	12	44,4
1	8	29,6
2	7	25,9
Total	27	100

Tabela 2) Diferença de score quando score BX<6

Nos 77 doentes com score igual a 6 na biópsia encontrou-se subgradação em 37,7%, concordância de valores em 50,6% e sobregradação – score de Gleason da peça inferior ao da biópsia – em 11,7% dos casos.

Dif. Score	Número	Percentagem
-1	9	11,7
0	39	50,6
1	29	37,7
Total	77	100

Tabela 3) Diferença de score quando score BX=6

Quando se encontrou diferença de score, foi de 1 valor em todos os doentes deste grupo.

Dif. Score	Número	Percentagem
0	25	96,2
1	1	3,8
Total	26	100

Tabela 4) Diferença de score quando score BX>6

Quando o score da biópsia foi superior a 6, a concordância foi de 96,2%, com subgradação, com diferença de 1 valor, em 3,8% dos casos.

A taxa de subgradação é significativamente maior nas biópsias com score mais baixo ($p<0,05$).

Score Biópsia	N	Subgradação da bx	Qui-quadrado
5	27	55,6%	<0,001
6	77	37,7%	
>6	26	3,8%	

Tabela 5. Maior diferença com score BX mais baixo

No que respeita ao número de fragmentos da biópsia, dividindo a amostra em diferentes grupos, com pontos de corte em 10 e 12 fragmentos, não se encontrou diferença significativa na concordância de resultados. As diferenças entre os dados da biópsia e os da peça cirúrgica, quer no que respeita à avaliação do grau de diferenciação, quer no respeitante à lateralidade, foram semelhantes entre os grupos.

Score Biópsia	N	Subgradação da bx	Qui-quadrado
Até 9	13	46,2%	0,799 NS
10-12	87	34,5%	
Mais de 12	30	30%	

Tabela 6) A taxa de subgradação é independente do nº de fragmentos colhidos

Score biópsia	N	Subgradação da bx	Qui-quadrado
Até 9	13	27,3%	0,536 NS
10-12	87	50%	
Mais de 12	30	44,4%	

Tabela 7) A não concordância na lateralidade é independente do nº de fragmentos colhidos

Analisando a lateralidade das neoplasias, encontraram-se tumores bilaterais em 44,2% das biópsias e em 84,5% das peças cirúrgicas. Cerca de 70% dos doentes que apresentaram neoplasia unilateral na biópsia vieram a revelar padecer de tumores bilaterais na peça operatória.

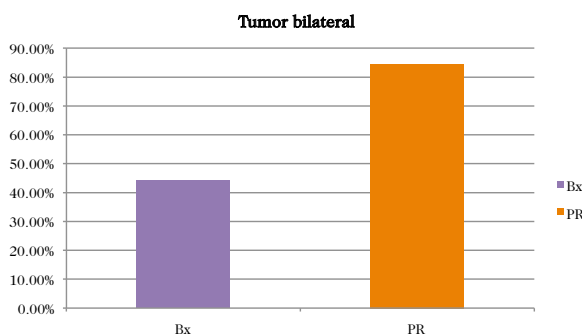


Figura 2) Lateralidade das neoplasias

O estágio anatomopatológico mais frequente foi T3a (40,9% dos doentes), seguindo-se T2c (37,2%), T2b (9,4%), T3b (6,3%), T2a (5,4) e T4a (0,8%).

Discussão

Sendo o cancro da próstata uma neoplasia com uma história natural muito diversificada em que se encontram desde formas indolentes – que parecem não progredir ao longo do tempo, mesmo sem qualquer terapêutica – até formas agressivas – que rapidamente metastizam e levam à morte – tem-se procurado estratificar os doentes de forma a distinguir as neoplasias mais agressivas e que necessitam de tratamento radical precoce, daquelas menos agressivas, para as quais as terapêuticas mais invasivas parecem não oferecer significativo benefício face às co-morbilidades a que se associam. Estes doentes, seleccionados, beneficiarão de terapêuticas menos agressivas ou de estratégias de vigilância mais ou menos activas. A busca de tratamentos mais adequados para estes doentes tem sido alvo de constante investigação e desenvolvimento, assumindo-se a braquiterapia^{13,14}, a crioterapia^{15,16,17,18} e a vigilância activa^{19,20}, com repetição regular de PSA e biópsias prostáticas, como as principais alternativas a oferecer nestas situações.

A selecção de doentes com neoplasias menos agressivas, candidatos a tratamentos com menores taxas de morbilidade assenta em vários factores, sendo o exame objectivo, com particular atenção ao toque rectal, os doseamentos de PSA e das suas formas, a sua relação com o volume prostático e evolução temporal (“velocidade do PSA” e tempo de duplicação), importantes factores a ter em conta quando se procura avaliar a agressividade da doença^{21,22,23}.

Avanços na área da imagiologia prostática, particularmente a realização de protocolos específicos de ressonância magnética^{24,25,26} com modernos e potentes aparelhos para esse fim, parecem poder acrescentar informações válidas e importantes quanto à localização e agressividade das neoplasias mas, de momento, não estão ainda disponíveis em larga escala.

Os elementos obtidos através da biópsia prostática são, assim, fundamentais para a adequada avaliação da agressividade e extensão da neoplasia, tendo um importantíssimo papel na decisão terapêutica nos doentes com cancro da próstata localizado. De modo geral, é dada particular importância ao grau de diferenciação, sendo a classificação de *Gleason* a genericamente utilizada para este fim e classificando-se os tumores, de acordo com o seu *score*, como bem diferenciados quando o seu valor é inferior a 7, mal diferenciados quando é superior a este valor e de diferenciação intermédia quando o *score* é igual a 7, parecendo os tumores classificados com 4+3 mais agressivos do que os classificados com 3+4^{27,28}. A biópsia também nos indica a lateralidade das neoplasias, o número de fragmentos envolvidos e o comprimento (mm) de tumor encontrado nos fragmentos²⁹. As informações da biópsia são particularmente importantes na abordagem dos doentes com car-

cinoma da próstata e influenciam, de forma significativa, a opção por terapêuticas radicais ou por tratamentos menos invasivos. Assim sendo, parece-nos importante saber até que ponto as informações da biópsia traduzem o que realmente acontece no interior da glândula afectada, revelando este estudo (e de acordo com outros estudos recentes sobre o tema^{30,31,32,33}) que, em muitos doentes, tal não acontece.

Sendo o carcinoma da próstata uma neoplasia muitas vezes multi-focal pode apresentar vários graus de diferenciação consoante a zona estudada³⁴. O conceito de lesão índice sugere que, na multifocalidade, existe uma lesão maior, com *score* de *Gleason* mais elevado e que é esta a responsável pelo comportamento biológico do tumor. Faltam, no entanto, evidências de que realmente assim aconteça.

Os resultados do nosso estudo são concordantes com os encontrados na bibliografia disponível acerca deste tema^{35,36}.

Conclusões

A biópsia transrectal da próstata, nos moldes em que é actualmente realizada, não permite uma avaliação precisa do carcinoma da próstata, quer no que respeita ao grau de diferenciação, particularmente nos doentes com *score* de *Gleason* na biópsia inferior a 7 quer, ainda, no que respeita à lateralidade, classificando como unilaterais muitas neoplasias bilaterais. Os resultados deste estudo levantam importantes questões quanto à correspondência entre os elementos da biópsia e a verdadeira extensão e prognóstico da neoplasia de que padece o doente que procuramos tratar.

Bibliografia

- Boyle P, Ferlay J, Cancer incidence and mortality in Europe 2004; Ann Oncol 2005 Mar; 16(3):481-8.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al., Cancer statistics, 2008; CA Cancer J Clin 2008 Mar-Apr; 58(2):71-9.
- Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al; Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology 2001 Sep; 58(3):417-24.
- Labrie F, Candas B, Dupont A, et al., Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 1999 Feb; 38(2):83-91.
- Schröder Fh, Hugosson J, Roobol Mj, et al; ERS-PC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study; N Engl J Med;2009 Mar; 26;360(13):1320-8.

6. Walsh Pc, Donker Pj; Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention; *J Urol*; 1982; Sep; 128(3):492-7.
7. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN; Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases; *J Urol* 2001 Nov; 166(5):1729-33.
8. AUGUSTIN H, HAMMERER P, GRAEFEN M, et al; Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002; *Eur Urol* 2003 Feb; 43(2):113-8.
9. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer; National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed); *NCI Monogr* 1988, 7:3-6.
10. Fowler F.J., Barry M.J., Lu-Yao G, Wasson J.H., Bin L; Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas; *J Clin Oncol*; 1996 Aug; 14(8):2258-65.
11. Nilsson S, Norlen B.J., Widmarks A; A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43(4):316-81.
12. Tsivian M, Hruza M, Mouraviev V, Rassweiler J, Polascik T.J.; Prostate Biopsy in Selecting Candidates for Hemiablative Focal Therapy; *J Endourol.* 2010 Apr; 24(5): 849-53.
13. Ash D, Flynn A, Batterman J, De Reijke T, Lavagnini P, Blank L; Estra/Eau Urological Brachytherapy Group; EORTC EORTC; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/ EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer; *Radiother Oncol* 2000 Dec; 57(3):315-21.
14. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al., Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006 Aug; 24(3):289-95
15. Tareen B, Godoy G, Taneja S.S.; Focal therapy: a new paradigm for the treatment of prostate cancer; *Rev Urol.* 2009 Fall; 11(4):203-12.
16. Hashim U Ahmed; Mark Emberton; Is Focal Therapy the Future for Prostate Cancer? *Future Oncology*; 2010 Feb; 6(2):261-8.
17. Taneja S.S., Mason M.; Candidate Selection for Prostate Cancer Focal Therapy; *J Endourol.* 2010 Apr; 24(5):835-841.
18. Eggner S, Salomon G, Scardino P.T., De La Rosette J, Polascik T.J., Brewster S.; Focal Therapy for Prostate Cancer: Possibilities and Limitations; *Eur Urol.* 2010 Mar.
19. Adolfsson J; Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*; 2008 Jul; 102(1):10-4.
20. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, et al., Scandinavian prostate cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008, 20;100(16):1144-54.
21. Spigelman S.S., Meneal J.E., Freiha F.S., Stamey T.A.; Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations; *J Urol* 1986 Dec; 136(6):1228-1230.
22. Partin A.W., Carter H.B., Chan D.W.; et al., Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia; *J Urol* 1990 Apr; 143(4):747-52.
23. Narayan P, Gajendran V, Taylor S.P., et al, The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer, *Urology*, 1995 Aug; 46(2):205-12.
24. Masterson T.A., Touijer K. The role of endorectal coil MRI: magnetic resonance imaging in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA* 2008; 21(6):371-7.
25. Heijmink S.W., Fütterer J.J., Hambroek T, Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T – comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007 Jul; 244(1):184-95.
26. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen H.N., Kattan M.W., Scardino P.T.; Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MRI MRI: magnetic resonance imaging. *Radiology* 2004, Jul; 232:140-6.
27. Lotan T.L., Epstein J.I.; Clinical implications of changing definitions within the Gleason grading system; *Nat Rev Urol.* 2010 Feb; 7:136-42.
28. Epstein J.I.; An update of the Gleason grading system; *J Urol.* 2010 Feb; 183(2): 433-40.
29. Tsivian M, Hruza M, Mouraviev V, Rassweiler J, Polascik T.J.; Prostate Biopsy in Selecting Candidates for Hemiablative Focal Therapy; *J Endourol.* 2010 May; 24(5):827-34.
30. Colleselli D, Pelzer A.E., Steiner E; et al., Upgrading of Gleason score 6 prostate cancers on biopsy after prostatectomy in the low and intermediate PSA range; *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009 Dec; 13: 182-185.
31. Nepple K.G., Wahls T.L., Hillis S.L., Joudi F.N.; Gleason score and laterality concordance between

- prostate biopsy and prostatectomy specimens; *Int Braz J Urol.* 2009 Sep-Oct; 35(5):559-64.
- ^{32.} Falzarano S.M., Zhou M, Hernandez A.V., Moussa A.S., Jones J.S., Magi-Galluzzi C.; Can Saturation Biopsy Predict Prostate Cancer Localization in Radical Prostatectomy Specimens: A Correlative Study and Implications for Focal Therapy; *Urology.* 2010 Mar; Epub ahead of print.
 - ^{33.} Tsivian M, Kimura M, Sun L, Mouraviev V, Mayes J.M., Polascik T.J.; Predicting unilateral prostate cancer on routine diagnostic biopsy: sextant vs extended; *BJU Int.* 2009 Oct; Epub ahead of print.
 - ^{34.} Algaba F, Montironi R.; Impact of Prostate Cancer Multifocality on Its Biology and Treatment; *J Endourol.* 2010 Mar; Epub ahead of print.
 - ^{35.} Grossfeld G.D., Chang J.J., Broering J.M., Li Y.P., Lubeck D.P., Flanders S.C., Carroll P.R.; Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database; *J Urol.* 2001 Mar;165(3):851-6.
 - ^{36.} Montesino Semper M, Jiménez Aristu J, Repáraz Romero B, Ruiz Ramo M, Villanueva Pérez I, Hualde Alfaro A, Pinós Paul M, De Pablo Cárdenas A; Correlation between Gleason score on prostate biopsies diagnostic of adenocarcinoma and radical prostatectomy specimens; *Arch Esp Urol.* 2004 Jun;57(5):519-23.